

doi: 10.3897/bgcardio.26.e52296

ОСТЪР МИОКАРДИТ ПРИ ПАЦИЕНТ С ПАРАГРИПНА ИНФЕКЦИЯ, СЕДЕМ ГОДИНИ СЛЕД КОСТНОМОЗЪЧНА ТРАНСПЛАНТАЦИЯ

Н. Маринов, Я. Симова, И. Петров

Клиника по кардиология, УМБАЛ Аджибаден Сити Клиник, Сърдечно-съдов център

ACUTE MYOCARDITIS IN A PATIENT WITH PARAINFLUENZA INFECTION, SEVEN YEARS AFTER BONE MARROW TRANSPLANTATION

N. Marinov, I. Simova, I Petrov

Clinic of cardiology, University Hospital Acibadem City Clinic Cardio-vascular center

Резюме.

Миокардитът е възпалително заболяване на миокарда, в основата на което стоят множество и различни причинители, затрудняващи поставянето на етиологична диагноза. Макар и рядко миокардитът може да е усложнение на грипна инфекция. В повечето от случаите вирусният миокардит е самоограничаваща се инфекция, преминаваща без да оставя трайни изменения в миокарда. Представяме клиничен случай на 30-годишна жена, развиваща остра сърдечна недостатъчност в хода на респираторна инфекция съпроводена от тежка систолна дисфункция [левокамерна (ЛК) фракция на изтласкване (ФИ) 19%]. При пациентката се проведе лечение, съобразено с настоящите препоръки за лечение на остра и хронична сърдечна недостатъчност в комбинация с имуностимулираща и метаболитна терапия. В хода на хоспитализацията от микробиологичните и вирусологичните изследвания се установиха острофазови антитела към парагрипни вируси. В резултат на проведеното лечение се отчете пълно обратно развитие на симптомите на сърдечна недостатъчност и възстановяване на изходната ФИ (40%). Навременното започване на лечение при миокардит, съпроводено с добър клиничен ход и обратно развитие на ЛК систолна дисфункция, в някои случаи може да отмени провеждането на инвазивни процедури като ендомиокардна биопсия.

Ключови думи:

остър миокардит; сърдечна недостатъчност; парагрип

Адрес

за кореспонденция:

Д-р Николай Маринов, Клиника по кардиология, УМБАЛ Acibadem City Clinic Сърдечно-съдов център, Околовръстен път № 127 гр. София, тел.: 089599825; e-mail: Nikolay.valeriev.marinov@gmail.com.

Abstract.

Myocarditis is an inflammatory disease of the myocardium, with heterogeneous etiology. Although rare, myocarditis can be a complication of the influenza infection. In the majority of cases, viral myocarditis is a self-limiting infection passing without permanent changes in the myocardium. We present a clinical case of a 30-year-old woman with acute heart failure in the course of respiratory infection accompanied by severe systolic dysfunction [left ventricular (LV) ejection fraction (EF) 19%]. The patient was treated according to the current guideline recommendations for the treatment of acute and chronic heart failure with the conjunction of immunostimulating and metabolic therapy. During hospitalization from microbial and viral testing, acute-phase antibodies to parainfluenza virus were identified. Following the treatment, a complete resolution of heart failure symptoms and restoration of LVEF to baseline (40%) was observed. Timely initiation of treatment in myocarditis, followed by good clinical course and regression of LV systolic dysfunction, in some cases may cancel invasive procedures such as endomyocardial biopsy.

Key words:

Acute myocarditis; heart failure; parainfluenza

Address

for correspondence:

Nikolay Marinov, Clinic of cardiology, University Hospital Acibadem City Clinic Cardio-vascular center, Okolovrasten Pat St. № 127, Bg – 1407 Sofia tel: 089599825; e-mail: nikolay.valeriev.marinov@gmail.com

ВЪВЕДЕНИЕ

Миокардитът е предизвикателна диагноза, предвид хетерогенното клинично представяне и множеството етиологични причини. Според Световната Здравна Организация миокардитът е възпалително заболяване на миокарда диагностицирано чрез хистологични, имунологични и имунохистологични критерии [1]. Трудно е да се определи точната честота на случаите на миокардит, предвид че ендомиокардната биопсия (ЕМБ), която е златен стандарт за поставяне на диагнозата [1-3], се използва рядко [2-3]. При пациентите, които се предствят с леки симптоми и минимална ЛК дисфункция, често се наблюдава спонтанна резолюция без специфично лечение [4]. Въпреки това, до 30% от доказаните с биопсия случаи на миокардит могат да прогресират до дилатативна кардиомиопатия, което е лош прогностичен белег [1-6]. Прогнозата при пациентите с миокардит е различна в зависимост от етиологичния причинител [4]. Лечение на повечето форми на миокардит е симптоматично [7]. Въпреки това имунохистохимичния [1-4, 7-12] и молекулярно-биологичния анализ на материал от ЕМБ [13], както и изследването на серум за автоанти тела са важни за идентифицирането на пациентите, нуждаещи се от специфично лечение [4, 14].

ОПИСАНИЕ НА КЛИНИЧНИЯ СЛУЧАЙ

Анамнестични данни

На 3-ти януари 2020 г., жена на 30 години се представи при нас с оплаквания от задух, постепенно акселерирал до ортопнея, умора при минимални физически усилия и тестовати отоци по глезените. Оплакванията са предшествани от 6-дневен токсикоинфекциозен синдром с остро начало – фебрилитет до 38° C и втрисане. Появила се кашлица, която в началото била суха, но в последствие се появила експекторация на розови пенести храчки. Пациентката е провела самолечение с Paracetamol, но при появата на ортопнея е посетила своя общопрактикуващ лекар. Назначена ѝ е рентгенография на бял дроб и консултация с пулмолог, от които се обективизира кардиомегалия и е препратена към кардиолог.

При пациентката, през 2013 г., по повод остра миелоидна левкемия е проведена химиотерапия и последваща аlogenна костномозъчна трансплантация. Впоследствие двукратно е проследявана от кардиолог с трансторакална ехокардиография (ТТЕ). През 2013 г. пациентката е била със структурно здраво сърце – запазена ЛК систолна функция и интактен клапен апарат. През месец август 2019

INTRODUCTION

Myocarditis is a challenging diagnosis, given the heterogeneous clinical presentation and numerous etiologic causes. According to the World Health Organization, myocarditis is an inflammatory disease of the myocardium diagnosed by histological, immunological, and immunohistological criteria [1]. It is difficult to determine the exact incidence of myocarditis, given that endomyocardial biopsy (EMB), which is the gold standard for diagnosis [1-3], is rarely used [2-3]. Patients presenting with mild symptoms and minimal LV dysfunction usually proceed to spontaneous resolution without specific treatment [4]. However, up to 30% of biopsy-proven cases of myocarditis can progress to dilated cardiomyopathy, which is a poor prognostic sign [1-6]. The prognosis in patients with myocarditis differs depending on the etiologic agent [4]. The treatment of most forms of myocarditis is symptomatic [7]. However, immunohistochemical [1-4, 7-12] and molecular biological analysis of EMB [13] material, as well as serum autoantibody testing, are important for identifying patients in need of specific treatment [1, 4].

DESCRIPTION OF THE CLINICAL CASE

Medical history

On the 3-rd of January 2020, a 30-year-old woman presented to us with complaints of shortness of breath, gradually accelerated to orthopnea, fatigue on minimal physical exertion and pitting edema of the ankles. The complaints were preceded by acute onset of fever up to 38° C accompanied with chills, 6 days before presentation. A cough appeared, which was initially dry but subsequently showed an expectoration of pink foamy phlegm. The patient initially self-treated with Paracetamol, but with the onset orthopnea, she visited her general practitioner. He ordered a chest X-ray and consultation with a pulmonologist. The chest X-ray revealed cardiomegaly and she subsequently was referred to a cardiologist.

In 2013, the patient underwent chemotherapy and subsequent allogeneic bone marrow transplantation for acute myeloid leukemia. Subsequently, she was monitored twice by cardiologist with a transsthoracic echocardiographic (TTE). In 2013 the patient had a structurally healthy heart – preserved LV systolic function and

г. отново е проведена ТТЕ, на която се установява умерено потисната ЛК систолна функция с ФИ на ЛК 43%, нискостепенна митрална инсуфициенция (МИ), дясна камера със запазени размери и систолна функция.

Клинична находка

При настоящия преглед се установи умерено увредено общо състояние, тахи-диспнея с отслабено до липсващо дишане в двете белодробни основи и дребни влажни хрипове, сърдечна честота (СЧ) 94 удара в минута, и артериално налягане 120/60 mm Hg. Аускултира се Т3-галоп и систолен шум 2/6 степен на сърдечен връх с аксиларна пропация. Налице са и леки тестовати парамалеоларни отоци.

Инструментална находка

При първоначалната ТТЕ оценка се установи ЛК с горногранични размери и обеми: теледиастолен размер (ТДР) 55 mm, телесистолен размер (ТСР) 49 mm, теледиастолен обем (ТДО) 93 ml и телесистолен обем (ТКО) 74 ml; тежка ЛК систолна дисфункция с ФИ 19% глобален лонгитудинален стрейн -4% (фиг. 1). Установени са високостепенна функционална МИ – vena contracta 0.67cm, PISA radius 8,7 mm, регургитационен обем 55 ml, ефективен регургитационен отвор 0.55 cm² (фиг. 2А), рестриктивен тип диастолна дисфункция E/e' 22. Налице са нискостепенна трикуспидална инсуфициенция, дясна камера със запазени размери, потисната систолна функция, TAPSE 10 mm. Умерена белодробна хипертония с индиректно измерено налягане в дясна камера 45 mm Hg (фиг. 2Б). Дилатирана е долна празна вена с намален респираторен колапс, има малък хемодинамично незначим перикарден излив пред дясна камера, двустранни малки плеврални изливи. От рентгенографията на белите дробове се установи белодробен застои, двустранни плеврални изливи и дилатирана сърдечна сянка (фиг. 3).

Електрокардиограма

Електрокардиограмата (ЕКГ) при постъпването показва синусов ритъм със СЧ 92 удара в минута, лява електрическа ос, ляв преден фасцикуларен блок, Qr в V₁ и V₂, наличие на волтажни критерии за ЛК хипертрофия (S V₃ + R V₆ > 35 mm) и патологична прогресия на R-зъбец в прекардиални отвеждания (фиг. 4).

intact valve apparatus. In August 2019 a follow up TTE was performed, which revealed moderately depressed LV systolic function with EF 43%, low-grade mitral insufficiency (MI), right ventricle with preserved systolic function and size.

Physical Examination

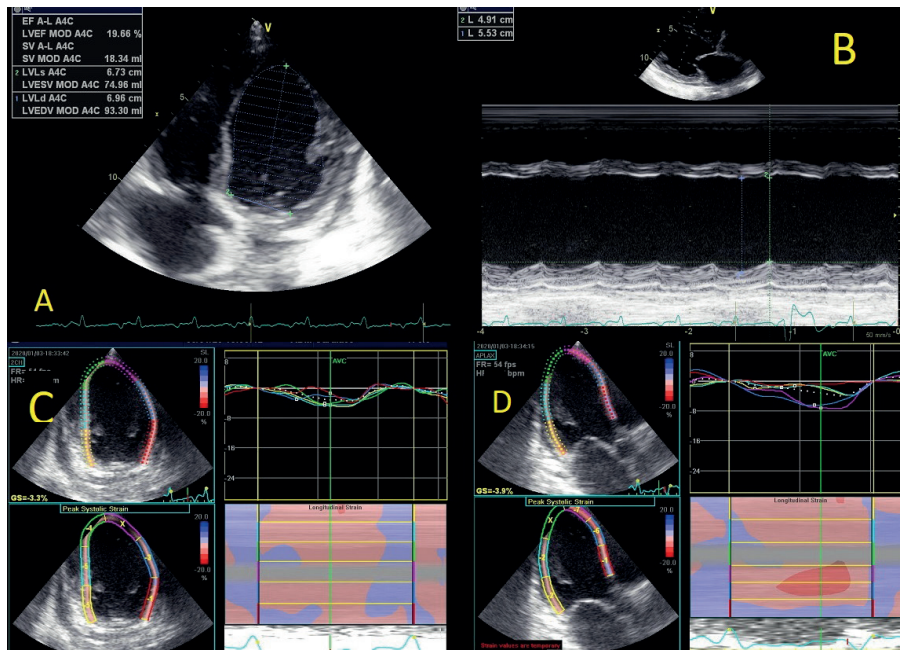
The current examination revealed a moderately impaired general condition, tachy-dyspnoea, vesicular breathing with impaired breath sounds in the lung bases accompanied by crackles. The heart rate (HR) was 94 beats per minute, and the arterial blood pressure was 120/60 mmHg. Auscultation revealed a T3 gallop and an apical systolic murmur grade 2/6 with axillary propagation. Mild pitting edema on the ankles.

Instrumental tests

The initial TTE evaluation revealed LV in the upper referent dimensions and volumes: end diastolic diameter (EDD) 55 mm, end systolic diameter (ESD) 49 mm, end diastolic volume (EDV) 93 ml and end systolic volume (ESV) 79 ml; severe LV systolic dysfunction with EF 19% and Global Longitudinal Strain -4% (Figure 1). Severe functional MI with Vena contracta 0.67 Qr V₁ и V₂ cm, PISA radius 8.7 mm, Regurgitant volume 55 ml, Effective regurgitation orifice area 0.55 cm² (Figure 2A) and restrictive type of diastolic dysfunction E/e' 22. Mild tricuspid insufficiency, right ventricle with preserved dimensions and impaired systolic function TAPSE 10 mm. Moderate pulmonary hypertension with estimated right ventricular systolic pressure of 41 mmHg (Figure 2B). Dilated inferior vena cava with impaired respiratory collapse, small hemodynamically insignificant pericardial effusion in front of the right ventricle, bilateral small pleural effusions. Chest X-ray (supine anteroposterior chest view) revealed pulmonary congestion, bilateral pleural effusions, and dilated cardiac shadow (Figure 3).

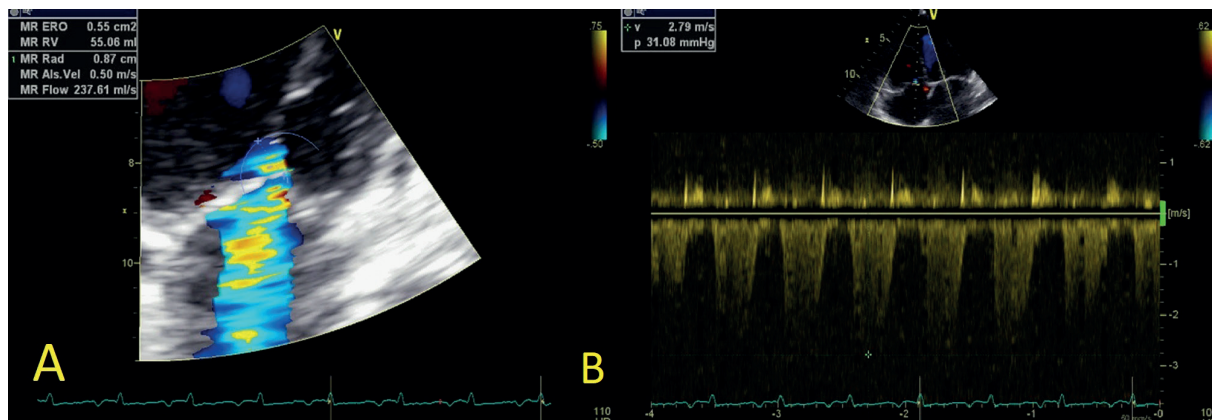
Electrocardiogram

The electrocardiogram (ECG) at admission shows a sinus rhythm with HR 92 beats per minute, left axial deviation, left anterior fascicular block, Qr in V₁ and V₂, voltage criteria for LV hypertrophy (S V₃ + R V₆ > 35 mm) and pathological progression of R wave in precordial leads (Figure 4)



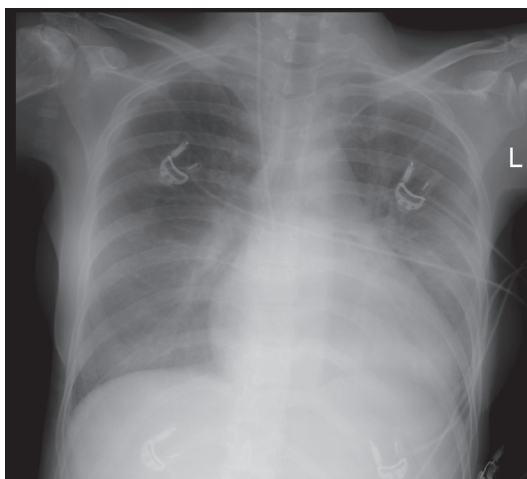
Фиг. 1. Двумерна ТТЕ при постъпването. А – апикален четирикухилен срез ФИ 19%; В М-мод парастернален подългата ос ТДР/ТСР 55/49 mm C и D – speckle tracking на лява камера

Fig. 1. Echocardiography on admission A-apical 4 chamber view EF 19%; B-M-mod of long-axis view EDD/ESD – 55/49 mm C and D speckle tracking of LV



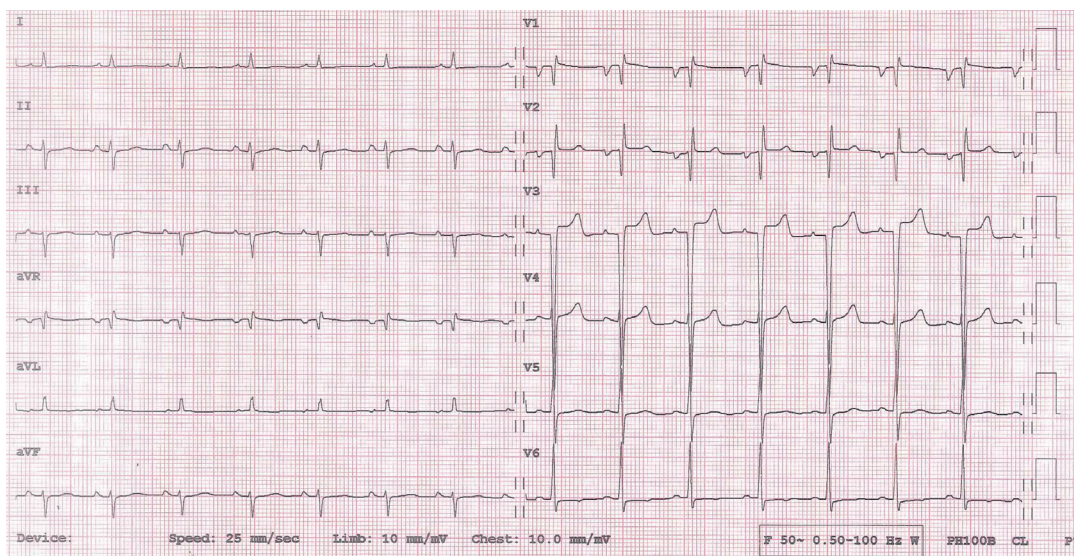
Фиг. 2. Двумерна ТТЕ при постъпването. А – апикален четирикухилен срез с акцент върху митрална инсуфициенция, vena contracta 0.7 cm, PISA radius 8,7 mm, регургитационен обем 55 ml, Ефективен регургитационен отвор 0.55 cm²; В – continuous-wave-Doppler на джета на трикуспидална инсуфициенция индиректно измерено налягане в дясна камера 45 mm Hg

Fig. 2. Echocardiography on admission. A – apical 4 chamber view and color Doppler with emphasis on mitral insufficiency Vena contracta 0.7 cm, PISA radius 8.7 mm, Regurgitation volume 55 ml, Effective regurgitation orifice area 0.55 cm²; B – Continuous-wave Doppler jet of tricuspid insufficiency and estimated measurement of right ventricular pressure 41 mm Hg



Фиг. 3. Рентгенография на бял дроб в легнало положение – Кугел (описание виж в текста)

Fig. 3. Chest X-ray at admission – supine anteroposterior chest view (description see text)



Фиг. 4. Електрокардиограма при постъпването на пациентката в отделението (описание виж в текста)

Fig. 4. Electrocardiogram on admission (description see text)

Лабораторни изследвания

От лабораторните изследвания се установиха: левкоцитоза около $15 \times 10^9/l$ за сметка на неутрофиците $11 \times 10^9/l$, лека дилуционна анемия с хемоглобин 110 g/l и хематокрит 32%; завишени нива на С-реактивен протеин $20,7 \text{ mg/l}$ (при норма 9 mg/l); високочувствителен тропонин-Т 30 ng/l (при норма $3-14 \text{ ng/l}$), Pro-BNP 8648 pg/ml при норма до 130 pg/ml , завишени трансаминази ALAT 370 U/L (при норма до 59 U/L) и ASAT 89 U/L (при норма до 37 U/L). Всички останали изследвания бяха в референтни граници, включително и прокалцитонин.

Диференциална диагноза

На този етап на базата на проведените изследвания в диференциална диагноза се разглеждаше изострена сърдечна недостатъчност в хода на респираторна инфекция, на фона на предходна асимтомна сърдечна недостатъчност или остър миокардит. Предвид данните за персистиращ инфекциозен процес се изпратиха за микробиологично изследване: 3 хемокултури, храчка, урина, носен и гърлен секрет. Изпратен бе серум за изследване за Epstein-Barr virus, Cytomegalovirus; Adeno virus; Herpes Simplex Virus тип 1; Varicella zoster virus; Enterovirus; Parechovirus; Human herpesvirus 6; B 19 Parvovirus; Hepacivirus C; Hepatitis B virus; Human immunodeficiency viruses; грип А, грип В, парагрипни вируси; Chlamydia pneumoniae, Mycoplasma; PCR за Q-треска.

Ход на заболяването

На 3 януари 2020 г. предвид остро началото на симптоматиката, увреденото общо състояние и високия риск за ритъмно-проводни нарушения

Laboratory tests

Laboratory tests revealed leukocytosis of about $15 \times 10^9/l$ at the expense of neutrophils $11 \times 10^9/l$, mild dilution anemia with hemoglobin 110 g/l and hematocrit 32%. Elevated levels of C-reactive protein $20,7 \text{ mg/l}$ (norm up to 9 mg/l), high-sensitive Troponin-T 30 ng/l (norm $3-14 \text{ ng/l}$), Pro-BNP 8648 pg/ml (norm up to 130 pg/ml). Elevated transaminases – ALAT 370 U/L (norm up to 59 U/L) and ASAT 89 U/L (norm up to 37 U/L). All other laboratory studies including procalcitonin were within the reference range.

Differential diagnosis

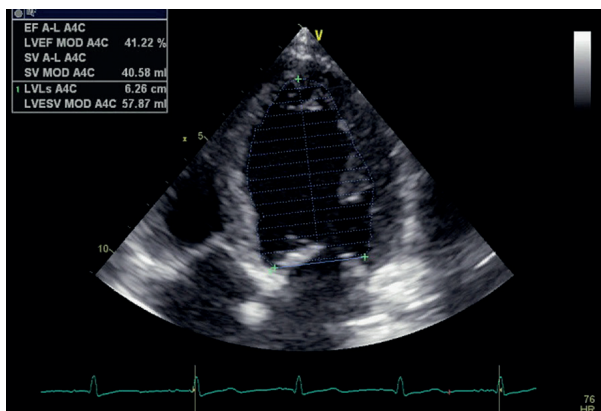
At this stage, on the basis of the carried studies and clinical presentation in the differential diagnosis we considered acute heart failure in the course of respiratory infection, given the previous asymptomatic heart failure or acute myocarditis. Given the persistence of infectious process we sent samples for microbiological testing those included three blood cultures, sputum, urine, nasal and throat swabs. Also serum was sent for testing for Epstein-Barr virus, Cytomegalovirus; Adeno virus; Herpes Simplex Virus Type 1; Varicella zoster virus; Enterovirus; Parechovirus; Human herpesvirus 6; B 19 Parvovirus; Hepacivirus C; Hepatitis B virus; Human immunodeficiency viruses; Influenza A, Influenza B, Parainfluenza viruses; Chlamydia pneumoniae, Mycoplasma; PCR for Q-fever.

Course of the disease

On the 3-rd of January 2020 given the acute onset of symptoms, poor general condition and high risk of arrhythmia and conduction complication the

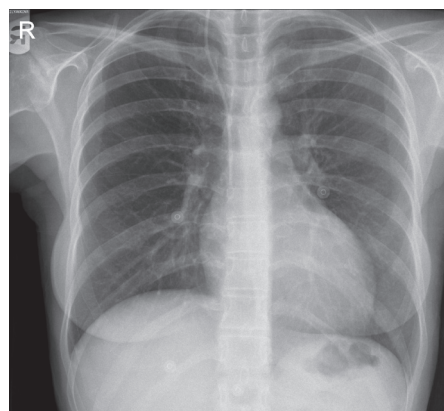
пациентката бе хоспитализирана и настанена в реанимационно отделение на постоянно ЕКГ и хемодинамично мониториране. Започна се форсирана диуретична терапия с интравенозен бримков диуретик (furosemide), постепенно титриран според диуретичния отговор и венозен вазодилатор (nitroglycerin) и метаболитна терапия, включваща 4 g креатин, 4 g Д-рибоза, 600 mg Coenzyme Q10 и 2 mg витамин Е, събрани в комбинирани капсули, разделена на 3 приема на ден. При хемодинамично стабилно състояние и добър диуретичен отговор, рано в хода на заболяването, успя да се включат в терапията бета-блокери (carvedilol), АСЕ инхибитор (perindopril) и минералкортикоиден рецепторен блокери (spironolactone). След изпращане на материалите за микробиологично и вирусологично изследване се започна емпирична антибиотична терапия с Ceftriaxone и Azithromycin. В хода на лечението се регистрираха многократни пристъпи на мономорфна непродължителна камерна тахикардия, предвид което в терапията се включи amiodarone. След излизане на микробиологичните и вирусологичните изследвания се установиха IgM антитела срещу парагрипен вирус, като на този етап се прие, че се касае за остър вирусен миокардит. Преустанови се антибиотичното лечение и се започна имуностимулираща терапия с inosine acedoben dimepranol. В хода на лечението се отчете значително подобрение с облекчаване и изчезване на задуха, кашлицата, белодробния застои и периферните отоци, съпроводено от подобрение на функционалния клас. На петия ден от лечението се установи покачване на ФИ на 41,22% и спад на МИ до тривиална (фиг. 5). След отчитане на покачване на ФИ и подобрение на клиничното състояние, се преустанови постелния режим и пациентката постепенно бе раздвижена до самообслужване. Пациентката бе изписана на 10-ия ден от лечението, като в деня на изписването от рентгенографията на белите дробове се отчете пълна резорбция на двустранните плеврални изливи, значителна редукция на размера на сърдечната сянка и обратно развитие на белодробния застои (фиг. 6). Отчете се задържане на ФИ на 42%, с повишение на глобалния лонгитудинален стрейн до -10.8%, при тривиална МИ (фиг. 7).

patient was admitted to intensive care unit for constant ECG and hemodynamic monitoring. Forced diuretic therapy was initiated with intravenous loop diuretic (furosemide) gradually titrated according to diuretic responses, venous vasodilator (nitroglycerin) and metabolic therapy that includes 4 g creatine, 4 g D-ribose, 600 mg Coenzyme Q10, 2 mg of vitamin E in combined capsules, divided into 3 doses per day. Due to the fact that the patient remained in hemodynamically stable condition and with good diuretic response, early in the course of the treatment we were able to start therapy with beta-blocker (carvedilol), Angiotensin-converting-enzyme (ACE) inhibitor (perindopril) and mineralocorticoid receptor blocker (spironolactone). After we sent samples for microbial and viral testing, empirical antibiotic therapy with Ceftriaxone and Azithromycin was initiated. In the course of treatment due to multiple episodes of non-sustained monomorphic ventricular tachycardia, therapy with amiodarone was started. The microbial and viral tests showed elevated count of IgM antibodies to Parainfluenza virus. At this stage we discussed as etiology acute viral myocarditis. Antibiotic treatment was discontinued and immunostimulating therapy with inosine acedoben dimepranol was initiated. In the course of treatment a significant improvement was observed: relief and disappearance of dyspnea, cough, pulmonary congestion and peripheral edema, accompanied by improvement of functional class. On the fifth day of treatment, an increase of EF to 41.22% and a decrease in MI to trivial was observed (Figure 5). After taking into account the increase in EF and improvement of the clinical condition, the bed rest was discontinued and the patient was gradually rehabilitated to self-care. The patient was discharged on the tenth day of treatment. On the day of discharge the chest X-ray revealed full resorption of bilateral pleural effusions, significant reduction in heart shadow size, and no pulmonary congestion. (Figure 6). Also the EF remained at 42%, an increase of in the global longitudinal strain to -10.8% was noted and MI remained trivial (Figure 7).



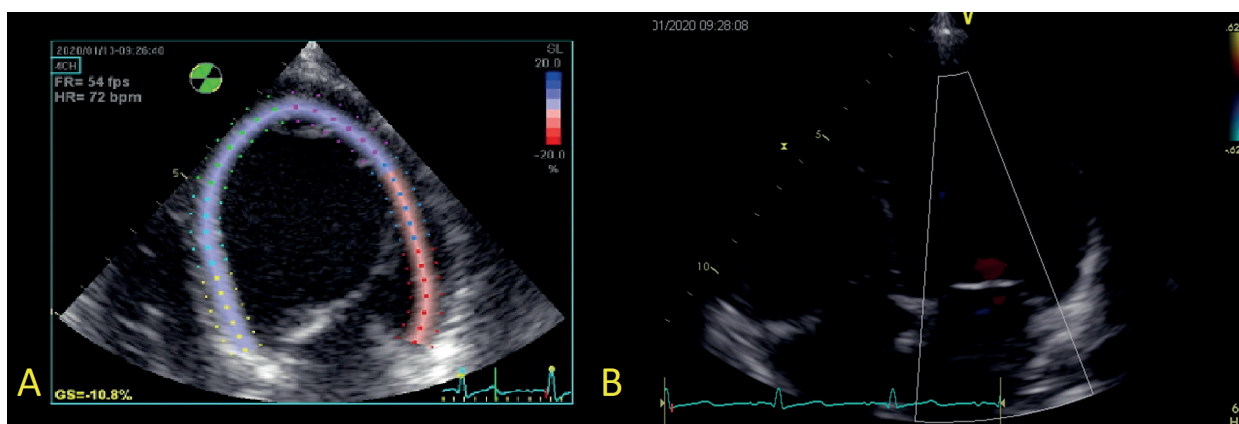
Фиг. 5. ТТЕ на 5-ия ден от лечението. Апикален четирикухилен срез, ФИ 41,22%

Fig. 5. TTE on day 5 of treatment. Apical 4 chamber view EF 41,22%



Фиг. 6. Рентгенография на бял дроб в изправено положение в деня на дехоспитализацията. Пълна резорбция на двустранните плеврални изливи, значителна редукция на размера на сърдечната сянка и без данни за белодробния застои. Централен венозен път във vena cava superior

Fig. 6. Chest X-ray on the day of discharge. Complete resorption of bilateral pleural effusions, significant reduction in heart shadow size and no evidence of pulmonary congestion. Central venous line in the vena cava superior



Фиг. 7. А – глобален стрейн -10.8%; В – ТТЕ в деня на дехоспитализацията. Апикален четирикухилен срез с цветен доплер на ниво митрална клапа, представящ тривиална митрална инсуфициенция

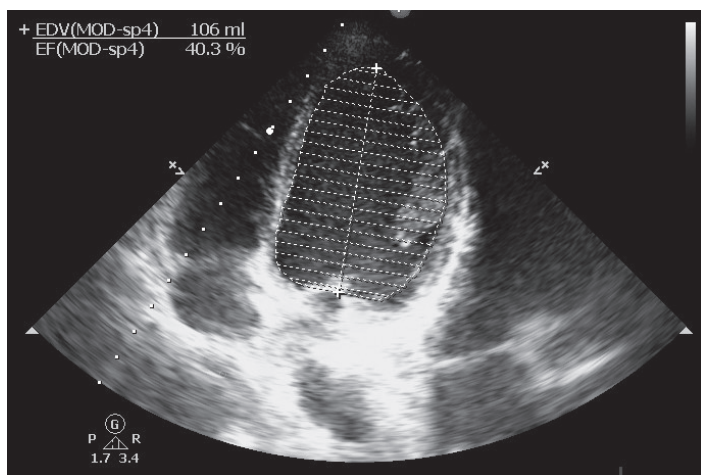
Fig. 7. A – global strain -10.8 B – TTE on the day of discharge. Apical 4 chamber view with Color Doppler at the level of the mitral valve representing trivial mitral insufficiency

Пациентката бе изписана с медикаментозна терапия, съответстваща на препоръките на Европейското кардиологично дружество за лечение на сърдечна недостатъчност. Тя включваше бета-блокатор (carvedilol 2 x 6.25 mg), АСЕ инхибитор (perindopril 5 mg), минерал кортикоиден рецепторен блокатор (spironolactone 37.5 mg), бримков диуретик (furosemide 60 mg) и amiodaron 400 mg. Предвид нарастващите данни за положителния ефект на метаболитната терапия с креатин, Д-рибоза и Соензиме Q10 при пациенти със сърдечна недостатъчност [15] към стандартната поддържаща терапия за сърдечна недостатъчност се включиха 4 g креатин, 4 g Д-рибоза, 600 mg Соензиме Q10 и 2 mg витамин Е, събрани в комбинирани капсули, разделена на 3 приема на ден.

The patient was discharged with medical therapy for heart failure corresponding to the current guideline recommendations of the European Society of Cardiology. It included a beta-blocker (carvedilol 2 x 6.25 mg), ACE inhibitor (perindopril 5 mg), mineral corticoid receptor blocker (spironolactone 37.5 mg), loop diuretic (furosemide 60 mg) and amiodaron 400 mg. Given the growing body of data and our experience with the positive effect of metabolic therapy with creatine, D-ribose and Coenzyme Q10 in patients with heart failure [15] we prescribed 4 g creatine, 4 g of D-ribose, 600 mg Coenzyme Q10 and 2 mg vitamin E, mixed in a combined capsule, divided into 3 even doses per day.

Проследяване

На първия контролен преглед (на 15-ия ден след изписването) пациентката бе в добро общо състояние, клинично първи функционален клас по NYHA. От ТТЕ не се установи съществена промяна на ЛК систолна функция, като ФИ бе 38-40%, със задържане на тривиална МИ (фиг. 8). От лабораторните показатели се установи значителна редукция на pro-BNP на 628.7 pg/ml (при норма до 130 pg/ml) и високочувствителен тропонин-Т в референтни граници. На втория контролен преглед (на 25-ия ден след изписването) пациентката продължаваше да е в добро общо състояние, първи функционален клас по NYHA, без негативна динамика в лабораторната и инструменталната находка спрямо предходния преглед.



Follow-up

At the first follow-up examination on 15 days after discharge, the patient was in good overall clinical condition and NYHA I functional class. No significant change in LV systolic function was detected by TTE, with EF being 38-40% and MI remained trivial (Figure 8). Laboratory test revealed significant reductions of pro-BNP to 628.7 pg/ml (norms of up to 130 pg / ml) and high-sensitive Troponin-T was in the reference range. At the second follow-up examination, on the 25th day after discharge, the patient remained in good general condition, NYHA I functional class without any negative dynamics in laboratory and instrumental tests since the last visit.

Фиг. 8. ТТЕ на 15-ия ден от дехоспитализацията. Апикален четирикухилен срез ФИ 40.3%

Fig. 8. TTE 15 day after discharge. Apical 4 chamber view EF 40.3%

ОБСЪЖДАНЕ

Представяме случая на пациентка с остра сърдечна недостатъчност, хоспитализирана в тежко общо състояние, със силно потисната систолна функция на ЛК и високостепенна МИ. При пациентката се отчете бързо подобрене в клиничното състояние, значително повишение на контрактилитета и ФИ на ЛК, и редукция до тривиална МИ, на фона на препоръчвана от клиничните ръководства терапия за сърдечна недостатъчност в комбинация с имуномодулираща (инозин) и метаболитна (креатин, Д-рибоза и Coenzyme Q10) терапия. Приехме, че при пациентката се касае за остър миокардит, като в диференциална диагноза обсъдихме изострена сърдечна недостатъчност на фона на респираторна инфекция, при предходно асимптомна умерена ЛК систолна дисфункция (ФИ 43% от ехокардиография от август 2019 г.).

Разглеждайки диагностичните критерии на Европейското кардиологично дружество за клинично суспектен миокардит [16], нашата пациентка попълва един критерий от клиничната презентация и три диагностични критерия. Те включват: новопоявил се

DISCUSSION

We present a patient with acute heart failure hospitalized in severe general condition with severely impaired LV systolic function and severe MI. The patient experienced a rapid improvement in the clinical condition, a significant increase of LV contractility and EF, and reduction of MI to trivial, after initiation of guideline driven therapy for heart failure in combination with immunomodulatory (inosine) and metabolic (creatine, D-ribose and Coenzyme Q10) therapy. Based on the laboratory results (positivation of IgM against parainfluenza virus) we concluded that this was a case of acute myocarditis and in differential diagnosis we discussed acute heart failure in the course of respiratory infection in patient with previously asymptomatic moderate LV systolic dysfunction (EF of 43% on TTE examination from August 2019).

Considering the diagnostic criteria of the European Society of Cardiology for clinically suspected myocarditis [16], our patient fills a criterion of clinical presentation and three diagnostic criteria. These include: newly developed shortness of breath, pathological

задух в покой, патологична прогресия на R-зъбеца в прекордиални отвеждания от ЕКГ, повишени маркери за миокардиоцитолитиза, функционални и структурни отклонения от сърдечни образни изследвания (тежка систолна дисфункция от ехокардиографията). Диагнозата миокардит допълнително се затвърди след установяване на острофазови IgM антитела срещу парагрипен вирус. Въпреки че ЕМБ се приема за златен стандарт в диагностиката на миокардита, при пациентката не се проведе такава предвид бързата компенсация на застойните прояви, обратното развитие на систолната дисфункция и стабилната хемодинамика по време на лечението.

Описаният от нас клиничен случай повдига два принципни въпроса: 1) сезонните вирусни заболявания (като грип и парагрип) могат да дадат сърдечни усложнения, които трябва да бъдат подозирани и рано диагностицирани, особено при пациенти с коморбидности; 2) болните след химио- и лъчетерапия трябва да бъдат периодично проследявани от кардиолог, като при установяване на субклинични нарушения (като например асимптомна ЛК дисфункция) трябва да се обсъди включване на кардиопротективна терапия.

Механизмът на действие на метаболитната терапия се състои в мощното антиоксидантно действие на Coenzume Q10 [17] и намаляването на апоптозата на кардиомиоцитите от комбинацията от креатин и Д-рибоза, доказано чрез *in vitro* модели [18]. Тази комбинация от креатин, Д-рибоза и Coenzume Q10 от своя страна хипотетично би намалила ремоделацията на миокарда при миокардит.

Грипът се появява като сезонна епидемия. Некомплицираният грипна инфекция е с остро започващ фебрилитет, мialгия, отпадалост, главоболие и суха кашлица, и протича като самоограничаваща се инфекция. Усложненията на грипната инфекция обикновено засягат пациенти в крайни възрастови групи (под 6 месеца или над 65 години) и тези с придружаващи хронични заболявания. Най-честите сериозни усложнения на грипа са пулмологичните и включват първична вирусна пневмония и вторична бактериална пневмония. Неврологичните усложнения на сезонния грип включват енцефалопатия (синдром на Reye), енцефаломиелит, трансверзален миелит, асептичен менингит, фокални неврологични усложнения и синдром на Гилен-Баре, като тези усложнения са най-чести при деца. Екстрапулмоналните усложнения, макар и редки, могат да засегнат и сърцето и се проявят като миокардит и перикардит.

Парагрипните вируси са РНК вируси от семейството на парамиксовирусите, причиняващи заболявания на горните и долни дихателни пътища при здрави новородени или деца под 6-годишна възраст. Основните четири антигенни типа парагрипни

progression of the R wave in precordial ECG leads, elevated markers for myocardiocytolysis, functional and structural abnormalities of cardiac imaging (severe systolic dysfunction from echocardiography). The diagnosis of myocarditis was further confirmed after the detection of acute-phase IgM antibodies against parainfluenza virus. Although EMB is considered to be the gold standard in the diagnosis of myocarditis, we didn't performed EMB given the rapid compensation for congestive symptoms, the return to baseline of LV systolic function, and the stable hemodynamic state of the patient during treatment.

The clinical case described by us raises two fundamental questions: 1) seasonal viral diseases (such as influenza and parainfluenza) can give cardiac complications that must be suspected and diagnosed early, especially in comorbid patients; 2) patients following chemo- and radiation therapy should be monitored periodically by a cardiologist, and establishment of subclinical disorders (such as asymptomatic LV dysfunction), consideration should be made for initiation of cardioprotective therapy.

The mechanism of action of metabolic therapy consists of potent antioxidant activity of Coenzyme Q10 [17] and the reduction of apoptosis of cardiomyocytes by the combination of creatine and D-ribose, demonstrated *in vitro* models [18]. This combination of creatine, D-ribose and Coenzyme Q10 in turn would hypothetically reduce myocardial remodeling in myocarditis.

Flu is emerging as a seasonal epidemic. The uncomplicated flu infection has acute onset of fever, myalgia, fatigue, headache and dry cough, and is a self-limiting infection. Complications of influenza infection usually affect patients in the end spectrum age groups (less than 6 months or older than 65 years) and those with concomitant chronic conditions. The most common serious complications of influenza are pulmonary and include primary viral pneumonia and secondary bacterial pneumonia. Neurological complications of seasonal influenza include encephalopathy (Reye's syndrome), encephalomyelitis, transverse myelitis, aseptic meningitis, focal neurological complications, and Guillen-Barre syndrome, the most common in children. Extrapulmonary complications, although rare, can also affect the heart, and manifest as myocarditis and pericarditis.

Parainfluenza viruses are RNA viruses of the paramyxovirus family causing upper and lower respiratory tract diseases in healthy newborns or children under 6 years of age. The main four antigenic types of parainfluenza viruses infect the airway epithelial

вируса инфектират епителните клетки на дихателните пътища и причиняват круп, бронхит, бронхиолит и пневмония. Парагрипните вируси тип 1 и 2 се откриват в епидемии през есенните месеци, докато тип 3 се установява във всички сезони. Предаването става от човек на човек вероятно с трансфер на секрет от респираторния тракт, чрез директен контакт или големи капки. Реинфекцията може да се случи и в по-късен етап от живота, но протича леко. Едно клинично проучване, обхващащо 1253 пациенти след костномозъчна трансплантация, проследявани в продължение на 16 години, установява, че при пациентите след костномозъчна трансплантация инфекция с парагрипен вирус може да възникне в много по-късни етапи от възрастта и е свързана със значително по-тежка заболяемост и протичане [19].

Изводи

Острият миокардит е трудна диагноза с богата етиология, налагаща провеждането на ЕМБ за потвърждаването ѝ. Независимо от това при добър клиничен ход, бързо обратно развитие и добро повлияване от проведеното лечение, провеждането на тази все пак рискована процедура може да бъде избегнато. Често срещаните сезонни вирусни заболявания могат да дадат сърдечно-съдови усложнения, сред които миокардитът е едно от най-тежките. Вирусният миокардит може да доведе до тежка дилатативна кардиомиопатия с прояви на сърдечна недостатъчност. В тези случаи бързото диагностициране и своевременно лечение може са животоспасяващи.

Не е деклариран конфликт на интереси

Библиография/References

- Richardson P, McKenna W, Bristow M, et al. Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of cardiomyopathies, *Circulation*, 1996, vol. 93 (pg. 841-842)
- Leone O, Veinot JP, Angelini A, et al. 2011 Consensus statement on endomyocardial biopsy from the Association for European Cardiovascular Pathology and the Society for Cardiovascular Pathology, *Cardiovasc Pathol*, 2012, 21: 245-274.
- Kindermann I, Barth C, Mahfoud F, et al. Update on myocarditis, *J Am Coll Cardiol*, 2012, 59: 779-792.
- Caforio AL, Calabrese F, Angelini A, et al. A prospective study of biopsy-proven myocarditis: prognostic relevance of clinical and aetiopathogenic features at diagnosis, *Eur Heart J*, 2007, 28: 1326-1333.
- Felker GM, Hu W, Hare JW, et al. The spectrum of dilated cardiomyopathy. The Johns Hopkins experience in 1278 patients, *Medicine*, 1999, 78: 270-283.
- Towbin JA, Lowe AM, Colan SD, et al. Incidence, causes, and outcomes of dilated cardiomyopathy in children, *JAMA*, 2006, 296: 1867-1876.
- Japanese Circulation Society (JCS) Joint Working Group Guidelines for diagnosis and treatment of myocarditis (JCS 2009), *Circ J*, 2011, 75: 734-743.
- Sagar S, Liu PP, Cooper LT. Myocarditis, *Lancet*, 2012, 379, 738-747.
- Aretz HT, Billingham ME, Edwards WD, et al. Myocarditis: a histopathologic definition and classification, *Am J Cardiol Pathol*, 1985, 1: 1-10.
- Elliott P, Andersson B, Arbustini E, et al. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society of Car-

diology working group on myocardial and pericardial disease, *Eur Heart J*, 2007, 29: 270-276

cells and cause croup, bronchitis, bronchiolitis and pneumonia. Type 1 and 2 parainfluenza viruses are detected in epidemics during the autumn months, while type 3 is detected in all seasons. Transmission occurs from person to person, probably by transfer of secretions from the respiratory tract, through direct contact or large drops. Reinfection may occur later in life, but it usually has a mild course. A clinical trial involved 1253 patients with bone marrow transplantation and followed-up over a 16-year period found that parainfluenza virus infection in patients after bone marrow transplantation may occur at much later in life and is associated with significantly more severe disease course [19].

CONCLUSION

Acute myocarditis is a challenging diagnosis with a broad etiology, requiring EMB to confirm it. However, in a favorable clinical course, rapid and good response to treatment, this risky procedure may be avoided. Common seasonal viral diseases can cause cardiovascular complications, among which myocarditis is one of the most severe. Viral myocarditis can lead to severe dilated cardiomyopathy with heart failure symptoms. In these cases, rapid diagnosis and timely treatment can be life-saving.

diology working group on myocardial and pericardial disease, *Eur Heart J*, 2007, 29: 270-276

- Maisch B, Bültmann B, Factor S, Gröne H-J, et al. World Heart Federation consensus conferences's definition of inflammatory cardiomyopathy (myocarditis): report from two expert committees on histology and viral cardiomyopathy, *Heartbeat*, 1999, 4: 3-4.
- Maisch B, Richter A, Sandmüller A, et al. BMBF-Heart Failure Network Inflammatory dilated cardiomyopathy (DCMI), *Herz*, 2005, 30: 535-544.
- Dennert R, Crijns HJ, Heymans S. Acute viral myocarditis, *Eur Heart J*, 2008, 29: 2073-2082.
- Rose NR. Myocarditis: infection versus autoimmunity, *J Clin Immunol*, 2009, 29: 730-737.
- Ezeldin F, Vladova M, Petrov I. Metabolic therapy in heart failure: creatine, Q metabolic therapy in heart failure: creatine, Q10 and D-ribose. *J Bul Cardiology*, 2019, 25 (3): 23-29.
- Caforio ALP, Pankuweit S, Arbustini E, et al. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J*, 2013, 34(33): 2636-2648.
- Bentinger M, Kerstin B, Gustav D. The antioxidant role of coenzyme Q. *Mitochondrion*, 2007, 7: S41-S50.
- Caretti A, et al. Supplementation of creatine and ribose prevents apoptosis in ischemic cardiomyocytes. *Cellular Physiology and Biochemistry* 2010, 26 (6):831-838.
- Wend ChH, Weisdorf DJ, Parainfluenza virus respiratory infection after bone marrow transplantation. *N Engl J Med* 1992, 326: 921-92